

01

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



02

Deutsche Kl.: 12 p, 9
30 h, 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 1 470 097

21

Aktenzeichen: P 14 70 097.1 (M 62869)

22

Anmeldetag: 23. Oktober 1964

23

Offenlegungstag: 4. Juni 1969

Ausstellungspriorität: —

24

Unionspriorität

25

Datum: 6. November 1963 23. Dezember 1963

26

Land: V. St. v. Amerika

27

Aktenzeichen: 321683 332861

54

Bezeichnung: Benzimidazole, Benzoxazole und Benzothiazole und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merck & Co. Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter: Abitz, Dr.-Ing. Walter; Morf, Dr. Dieter; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Sarett, Lewis Hastings, Princeton; Brown, Horace Dean, Plainfield; N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 3. 7. 1968

DT 1470097

9 JAN. 1969 1470097

9346 / M 62 869

P 14 70 097. 1
Neue Unterlagen

MERCK & CO., INCORPORATED
Rahway, New Jersey, V.St.A.

**Benzimidazole, Benzoxazole und Benzothiazole und Verfahren zu
ihrer Herstellung**

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Benzimidazole, Benzoxazole und Benzothiazole, die in der 5- oder 6-Stellung einen Aryl- oder substituierten Arylrest gebunden enthalten und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen. Die erfindungsgemässen Verbindungen eignen sich, gegebenenfalls in zubereiteter Form, zur Behandlung und Verhütung von Helminthiasis.

Die als Helminthiasis bekannte Infektion umfasst die Infektion des Körpers, insbesondere des Gastrointestinaltrakts, mit verschiedenen Species von Parasitenwürmern. Sie ist eine bekannte, weit verbreitete und ernste Erkrankung. Die zur Behandlung und Verhütung dieser Erkrankung bekannten Methoden ergeben keine vollständig zufriedenstellenden Ergebnisse. Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen. Weiterhin sind Verfahren zur Synthese solcher Verbindungen Ziel der vorliegenden Erfindung. Ein noch anderes Ziel der vorliegen-

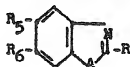
BAD ORIGINAL

- 1 - 909823/1122

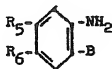
Neue Unterlagen (Art. 17 Abs. 1 Satz 3 des Änderungsges. v. 4. 9. 1967)

den Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Anthelminthica, die solche Verbindungen enthalten. Ausserdem ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, eine Gruppe von substituierten Benzimidazolen, Benzoxazolen und Benzothiazolen bereitzustellen, die bei der Kontrolle von Helminthiasis wirksam sind. Ein noch weiteres Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Anthelminthica, die besonders gegen Ascariden wertvoll sind. Andere Ziele und Gegenstände der Erfindung sind aus der folgenden Beschreibung der Erfindung ersichtlich.

Gegenstand der Erfindung sind nun Verbindungen der allgemeinen Formel

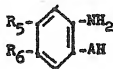


und Säureadditionssalze davon, in der R Thiazolyl, Furyl, Pyrrol oder Thienyl, A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR_1 darstellt, wobei R_1 ein Wasserstoffatom oder Benzoyl bedeutet, und R_5 und R_6 Wasserstoff, Naphthyl, Phenyl, Halogenphenyl oder niedrig-Alkoxyphenyl darstellen und einer der Reste R_5 und R_6 ein Wasserstoffatom ist, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel

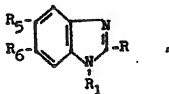


in der R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und B ein Wasserstoffatom oder die Gruppe NO_2 , NHR_1 , OH oder SH bedeutet, mit einer Verbindung der Formel R-D, wobei R_1 und R

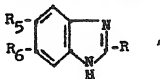
die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und D einen Carboxy-, Carboalkoxy-, Carboxamido-, Cyano- oder Säurehalogenrest bedeutet, umgesetzt, oder dass man eine Verbindung der Formel



in der A, R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel $R-CHO$, in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt, oder zur Herstellung von Verbindungen der Formel



in der R, R_1 , R_5 und R_6 die vorher angegebene Bedeutung haben, ein Alkalisalz einer Verbindung der Formel



in der R, R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel R_1 halogen, in der R_1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt und gegebenenfalls in üblicher Weise ein Säureadditionssalz bildet.

Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen anthelminthische Wirksamkeit, und einige von ihnen weisen einen überraschenden Grad an Wirksamkeit gegen Schweineascariden auf.

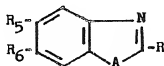
Unter den helminthischen Parasiten sind die Nematoden der Genera *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Buncostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Heterakis* und *Ancylostoma* die üblichsten Parasiten von Haustieren. Die solchen Infektionen zuzuschreibenden Erkrankungen, wie beispielsweise *Ascariasis*, *Trichostrongylosis* und gemeiner Parasitismus, sind weit verbreitete und ernste Erkrankungen, wobei der erkrankte Wirt gewöhnlich an Störungen, wie schlechtem Ernährungszustand, Anämie und Hämorrhagie, leidet. Ausserdem können fortgeschrittenere und unkontrollierte Fälle von Helminthiasis zu Entkräftung und zum Tod führen.

Im allgemeinen zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen einen überraschend hohen Grad an Wirksamkeit gegen den Parasitenrundwurm *Ascaris lumbricoides* var. *Sum*. Viele dieser

Verbindungen haben einen höheren Grad an Wirksamkeit gegen Ascariden gezeigt als die handelsüblichen verwendeten Anthelminthica. Der vorgenannte Ascaris stellt ein ernstes wirtschaftliches Problem in der Schweinezüchtung dar, und Tod und Wachstumshemmung oder andere bleibende Schäden des Wirts sind übliche Folgen der Infektion.

Der adulte Wurm hält sich im Dünndarm des Schweins auf. Die grosse Anzahl an täglich abgelegten Eiern wird im Fäces des infizierten Tiers ausgeschieden, und die Eier entwickeln sich weiter, bis sie wieder in den Organismus eingeführt werden. Die Larven entwickeln sich, , gehen ihren Weg in den Blutstrom, wandern in die Leber, die Lungen und andere Organe und finden ihren Weg wieder in die Eingeweide, in denen sie reifen. Die Leber und die Nieren können ausgedehnte Veränderungen aufgrund des Durchgangs der Larven durch sie zeigen.

Die neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können durch die Formel



I

wiedergegeben werden, in der R einen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen bedeutet, wobei die Heteroatome Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome sind; A bedeutet ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder den Rest NR_1 , worin R_1 ein Wasserstoffatom oder ein niedrig-Alkyl-, Aralkyl- oder Acylrest ist; R_5 und R_6 sind Wasserstoffatome oder Naphthyl-, Phenyl-, Halogenphenyl-, niedrig-Alkylphenyl-, niedrig-Alkoxyphenyl-, niedrig-Alkylthiophenyl-, niedrig-Alkylaminophenyl- oder Di-niedrig-alkylaminophenylreste, wobei einer und nur einer der Reste R_5 und R_6 ein Wasserstoffatom ist.

Die neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen besitzen einen Arylsubstituenten in der 5- oder 6-Stellung des Benzazolkerns. Dieser Substituent kann ein einkerniger Arylrest, wie beispielsweise ein Phenyl- oder substituierter Phenylrest, oder ein bicyclischer Rest des durch Naphthyl oder substituiertes Naphthyl veranschaulichten Typs sein. Unter diesen Verbindungen sind die Verbindungen mit einem einkernigen Arylsubstituenten bevorzugt. Beispiele für Aryl- und substituierte Arylreste, die in der 5- oder 6-Stellung der Benzazole der obigen Formel I vorhanden sein können, sind Phenyl, p-Fluorphenyl, o-Chlorphenyl, o-Fluorphenyl, p-Bromphenyl, p-Methoxyphenyl, m-Methoxyphenyl, o-Äthoxyphenyl, p-Isopropoxyphenyl, p-Tolyl, o-Tolyl, p-Äthylphenyl, m-Methylthiophenyl, o-Äthylthiophenyl, p-Dimethylaminophenyl, p-Diäthylaminophenyl, o-Methylaminophenyl, p-Isopropyl-

7

aminophenyl, o,p-Difluorphenyl, o,p-Dimethylphenyl und dgl.. Wenn ein Substituent in dem 5-Phenyl- oder 6-Phenylrest vorhanden ist, so befindet sich dieser vorzugsweise in p-Stellung bezüglich der Verknüpfungsstelle mit dem Benzazolring.

Unter den Substituenten, die in der 5- oder 6-Stellung des Benzazolrings vorhanden sein können, sind Phenyl und p-Fluorphenyl bevorzugt.

Ausser einem Arylrest in der 5- oder 6-Stellung weisen die erfindungsgemäss erhältlichen Benzazole einen heterocyclischen Rest in der 2-Stellung (R in der Formel I) auf. Vorzugsweise ist dieser Rest ein einkerniger heteroaromatischer 5- oder 6-gliedriger Ring, der 1 bis 3 Heteroatome enthält. Die Heteroatome sind Sauerstoff, Schwefel- und/oder Stickstoffatome. Beispiele für solche heterocyclischen Reste sind diejenigen, die nur Stickstoff enthalten, wie beispielsweise Pyrrol und Pyridyl, diejenigen, die Sauerstoff enthalten, wie beispielsweise Furyl, und diejenigen, die Schwefel enthalten, wie beispielsweise Thienyl. Die bevorzugten Verbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung sind diejenigen, für welche der 2-ständige Substituent Stickstoff und Schwefel als Heteroatome enthält, wie beispielsweise Thiazolyl, Isothiazolyl und Thiadiazolyl.

In der 1-Stellung des Benzimidazolrings kann ein Alkyl-, Aralkyl- oder Acylrest und dgl. vorhanden sein. Unter den Alkylresten sind niedrige Alkylreste, wie beispielsweise, Methyl, Äthyl, n-Propyl und Isopropyl, bevorzugt, während unter den Acylresten Alkanoylreste, wie beispielsweise Acetyl und Propionyl, Aroylreste, wie beispielsweise Benzoyl und Toluoyl, und Aralkanoylreste, wie beispielsweise Phenacetyl, bevorzugt sind. Benzyl ist der bevorzugte Aralkylrest, der in der 1-Stellung vorhanden sein kann.

Wenn beide Stickstoffatome des Benzimidazolrings unsubstituiert sind, so ist ersichtlich, dass das Wasserstoffatom, das an einem der zwei Stickstoffatome in dem Ring gebunden ist, zwischen diesen wechselt, was ein tautomeres Molekül ergibt, in welchem die 5- und die 6-Stellung des Rings äquivalent werden. Es ist üblich, diese besonderen Verbindungen als beispielsweise ein 5(6)-Phenylbenzimidazol oder ein 5(6)-(4'-Fluorphenyl)-benzimidazol zu bezeichnen.

Als typische Beispiele für die neuen, in den Bereich der vorliegenden Erfindung fallenden, substituierten Benzimidazole, die erfindungsgemäss nach dem im nachfolgenden beschriebenen Verfahren hergestellt werden können, kann man die folgenden nennen: 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol, 2-(4'-Iso-

thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol, 2-(2'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol, 2-(2'-Furyl)-5(6)-phenylbenzimidazol, 2-(4'-Thienyl)-5(6)-phenylbenzimidazol, 2-(2'-Pyrrolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol, 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol, 2-(4'-Thiazolyl)-5-phenylbenzoxazol, 2-(4'-Pyrrolyl)-6-phenylbenzoxazol, 2-(2'-Thiazolyl)-5-phenylbenzoxazol, 2-(4'-Thienyl)-5-phenylbenzoxazol, 2-(4'-Thiazolyl)-5-(4'-fluorphenyl)-benzoxazol, 1-Acetyl-2-(3'-pyridyl)-5-(4'-methylphenyl)-benzimidazol, 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-methoxyphenyl)-benzimidazol, 2-(2'-Furyl)-6-phenylbenzothiazol, 1-Benzoyl-2-(2'-thiazolyl)-5-phenylbenzimidazol und dgl..

Gemäss einer Verfahrensweise zur Herstellung der durch die obige Formel I beschriebenen Verbindungen und insbesondere gemäss einer Verfahrensweise zur Herstellung der Benzimidazole können solche Verbindungen hergestellt werden, indem ein geeignet substituiertes o-Phenylendiamin und eine heterocyclische Carbonsäure oder ein Derivat von dieser, wie beispielsweise ein Säurehalogenid, das Nitril, ein Ester oder das Amid, in einer Mineralsäure, wie beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salzsäure, umgesetzt werden. Die Reaktion wird bei Temperaturen von etwa 120 bis 180°C während etwa 3 bis 10 Stunden durchgeführt. Die optimale Zeit und die optimale Temperatur schwanken natürlich in gewissem Ausmass je nach den beteiligten besonderen

Reaktionen. Benzol, Toluol, Xylol und dgl. können als Lösungsmittel für eine oder mehrere der Reaktionskomponenten verwendet werden.

Äquimolare Mengen der heterocyclischen Verbindung und des Diamins sind bevorzugt, und etwa 5 bis 20 Gewichtsteile Säure je Teil heterocyclische Verbindung ist zweckmässig. Es sei bemerkt, dass die relativen Mengen der Säure nicht kritisch sind. Die gewünschten Benzimidazole werden durch Abkühlen des Reaktionsgemischs und Verdünnen mit Wasser gewonnen. Wenn die Benzimidazole nach der obigen Behandlung nicht leicht kristallisieren, so werden sie durch Behandlung des abgeschreckten Gemischs mit einer Base ausgefällt.

Gemäss einer anderen Verfahrensweise zur Herstellung der 5- oder 6-substituierten Benzimidazole gemäss der vorliegenden Erfindung können die neuen Verbindungen synthetisiert werden, indem ein geeignet substituiertes Nitroanilin mit einer heterocyclischen Carbonsäure oder einem entsprechenden Ester oder Säurehalogenid derselben in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Pyridin, Benzol und dgl., umgesetzt wird. Die Nitrogruppe des erhaltenen Anilins wird dann reduziert und die Benzimidazolbildung durch Behandlung des Anilids mit einem Reduktionssystem, wie beispielsweise Zink-Salzsäure, Zink-Essigsäure, Eisen-Salzsäure und dgl., oder durch katalytische Reduktion bewirkt.

M

Weiterhin kann ein geeignet substituiertes Anilin, wie beispielsweise m-Phenylanilin, mit einer Carbonsäure oder einem Derivat einer solchen umgesetzt und anschliessend nitriert und reduziert werden, um einen zweiten Aminosubstituenten zu bilden. Das erhaltene o-Phenylendiamin kann dann wie zuvor beschrieben in das gewünschte Benzimidazol übergeführt werden.

Alternativ können die Benzimidazole erfindungsgemäss hergestellt werden, indem ein geeignet substituiertes o-Phenylendiamin mit einer heterocyclischen Carbonsäure oder einem Derivat einer solchen in Polyphosphorsäure, vorzugsweise bei Temperaturen von etwa 175 bis 275°C für etwa 2 bis 6 Stunden, umgesetzt wird.

Die substituierten Benzimidazole können auch hergestellt werden, indem ein o-Phenylendiamin mit einem heterocyclischen Aldehyd, wie beispielsweise Thiazolyl-4-aldehyd, Furyl-2-aldehyd und dgl., in einem Nitrobenzol enthaltenden Reaktionsmedium umgesetzt wird. Gute Ergebnisse werden durch Erhitzen des Reaktionsgemischs auf Rückflusstemperatur für eine kurze Zeitspanne erhalten. Gewünschtenfalls kann ein Lösungsmittel, wie beispielsweise ein niedriges Alkanol, zur Begünstigung der Löslichkeit der Reaktionskomponenten bei niedrigeren Temperaturen verwendet werden. Man kann solche Lösungsmittel während der Erhitzungsperiode abdestillieren lassen. Die substituierten Benzimidazole kristallisieren in vielen Fällen direkt beim Abkühlen der Nitro-

benzollösung aus. Alternativ können sie durch Zugabe von Äther oder Petroläther kristallisiert werden.

Gemäss einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden die neuen in 2-Stellung durch einen heterocyclischen Rest substituierten Benzimidazole durch Kondensation eines heterocyclischen Aldehyds mit einem geeignet substituierten o-Phenylendiamin hergestellt. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise einem niedrigen Alkanol, vorgenommen. Das Zwischenprodukt ist die Schiff'sche Base des Aldehyds und des Amins. Normalerweise wird diese nicht isoliert, sondern vielmehr direkt in das Benzimidazol übergeführt. Der Ringschluss der Schiff'schen Base zum Benzimidazol wird mit einem geeigneten Oxydationsmittel, wie beispielsweise Cupriacetat, Bleitetraacetat, Mercuriacetat, Luft und dgl., bewirkt.

Wird ein Schwermetallreagens zur Bewirkung der Benzimidazolbildung aus einem o-Phenylendiamin bei der obigen Arbeitsweise verwendet, so wird ein unlösliches Schwermetallsalz des in 2-Stellung durch einen heterocyclischen Rest substituierten Benzimidazols gebildet. Dieses Material lässt sich leicht in das freie Benzimidazol durch Entfernung des Schwermetalls durch für diesen Zweck geeignete Reagentien, wie beispielsweise Schwefelwasserstoff, Ammoniumpolysulfid, Ammoniumhydroxyd und dgl., überführen.

Gemäss einer anderen Arbeitsweise zur Herstellung der Benzimidazole gemäss der Erfindung kann ein geeignet substituiertes Anilin mit einem heterocyclischen Nitril in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise AlCl_3 , umgesetzt werden, um ein N'-Phenylamidinderivat der heterocyclischen Verbindung zu bilden. Die Behandlung dieser letzteren Substanz mit Hydroxylamin zur Bildung eines N'-Phenyl-N-hydroxyamidinderivats und die Reaktion dieser letzteren Verbindung mit einem Alkyl- oder Arylsulfonylhalogenid und anschliessend mit einer Base ergeben das Benzimidazol.

Eine noch andere Verfahrensweise zur Herstellung der Benzimidazole gemäss der vorliegenden Erfindung ist die Arbeitsweise, bei welcher das in dem vorstehenden Absatz beschriebene N'-Phenylamidin chloriert oder bromiert wird, um ein N-Chlor- oder N-Brom-N'-phenylamidin zu erzeugen. Diese Halogenierung wird durch Umsetzung des N'-Phenylamidins mit einem positiven Halogenierungsmittel, das zur Halogenierung des Stickstoffatoms der Amidin-Gruppe befähigt ist, vorgenommen. Geeignete Reagentien für diesen Zweck sind N-Halogenamide oder N-Halogenimide, beispielsweise N-Chlorsuccinimid, N-Bromacetamid und dgl.. Wird ein N-Halogenamid oder N-Halogenimid verwendet, so wird eine Base in ausreichender Menge, um das Säureadditionssalz des N'-Phenylamidins zu neutralisieren, eingesetzt. Geeignet für diesen Zweck ist ein Alkalicarbonat oder -hydroxyd.

44

Die bevorzugten Halogenierungsmittel sind jedoch unterchlorige und unterbromige Säure. Diese werden zweckmäßigerweise in situ durch Zugabe eines Alkali- oder Erdalkalihypohalogenits zu einer Lösung des N'-Phenylamidin-Säureadditionssalzes gebildet, wobei Neutralisation des Säureadditionssalzes und Bildung des Halogenierungsmittels gleichzeitig erfolgen. Für diesen Zweck brauchbare typische Hypohalogenite sind Natrium- oder Kaliumhypochlorit, Natriumhypobromit und Calciumhypobromit.

Das sich aus der obigen Halogenierung ergebende N-Halogen-N'-phenylamidin wird durch Behandlung mit einer Base, wie beispielsweise einem Alkali- oder Erdalkalihydroxyd, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd oder Calciumhydroxyd, in das Benzimidazol übergeführt.

Eine Arbeitsweise zur Herstellung der 1-substituierten Benzimidazole der obigen Formel I besteht darin, die in 1-Stellung nichtsubstituierte Verbindung in ein Alkalisalz, vorzugsweise das Natriumsalz, überzuführen, indem man diese Verbindung mit Natriumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel in innigen Kontakt bringt. Ein schwacher molarer Überschuss an Natriumhydrid liefert zufriedenstellende Ergebnisse, und Äquimolare Mengen an Benzimidazol und Natriumhydrid können gewünschtenfalls ebenfalls verwendet werden. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise durch Erwärmen der Reaktionskomponenten bei schwach erhöhten Temperaturen

durchgeföhrt, doch liefert auch Zimmertemperatur zufriedenstellende Ergebnisse.

Ein 1-substituiertes Benzimidazol kann dann erhalten werden, indem das Benzimidazolalkalisalz mit einem Acylhalogenid, wie beispielsweise Benzoylchlorid, Acetylchlorid, Acetylbromid, Propionylchlorid und dgl., einem Aralkylhalogenid, wie beispielsweise Benzylchlorid, oder einem Alkylhalogenid, wie beispielsweise Methylchlorid, Äthylchlorid, Methylbromid und dgl., in Kontakt gebracht wird. Normalerweise wird das Acylhalogenid, Aralkylhalogenid oder Alkylhalogenid direkt zu einer Lösung oder Suspension des Benzimidazolsalzes in einem inerten Lösungsmittel zugegeben, und die Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa Zimmertemperatur bis herauf zu 100°C ablaufen gelassen. Reaktionstemperaturen im Bereich von 50 bis 75°C sind bevorzugt. Das als Reaktionsmedium verwendete Lösungsmittel ist vorzugsweise ein Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, Petroläther und dgl., entweder einzeln oder vermischt mit anderen hiermit mischbaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dimethylformamid.

Die 5- und 6-substituierten Benzoxazole und Benzothiazole sind erfindungsgemäss auf verschiedensten Wegen erhältlich. Eine Arbeitsweise umfasst die Reaktion eines geeignet substituierten o-Aminophenols oder o-Aminothiophenols mit einer heterocyclischen

Carbonsäure oder einen Derivat einer solchen, wie beispielsweise einem Säurehalogenid, Ester, Amid oder Nitril. Die Reaktion wird durchgeführt, indem die zwei Materialien in praktisch äquimolaren Mengen bei erhöhten Temperaturen in innigen Kontakt gebracht werden. Das Benzoxazol oder Benzothiazol wird durch Schmelzen der Reaktionskomponenten entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittelmediums erhalten. Das Vorhandensein eines Lösungsmittels ist bevorzugt. Aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol, sind zu diesem Zweck zufriedenstellend. Die Arbeitsweise wird zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von etwa 70 bis 120°C durchgeführt. Nach Beendigung der Bildung des gewünschten Benzothiazols oder Benzooxazols kann das Produkt nach an sich bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden, beispielsweise durch Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und entweder Umkristallisation oder Sublimation der gewünschten Verbindung.

Eine weitere Verfahrensweise zur Herstellung der Benzoxazole und Benzothiazole gemäß der Erfindung besteht darin, ein geeignet substituiertes o-Aminophenol oder o-Aminothiophenol mit einer heterocyclischen Carbonsäure oder einem Derivat einer solchen in einem Reaktionsmedium, das Polyphosphorsäure enthält, umzusetzen. Diese Arbeitsweise ist zur Synthese der Benzothiazole besonders zufriedenstellend und wird vorzugsweise vorgenommen,

17

indem etwa äquimolare Mengen der Reaktionskomponenten in einem 5 bis 20 Gew.-teile Polyphosphorsäure je Teil Carbon-säure oder Derivat einer solchen enthaltenden Medium in innigen Kontakt gebracht werden. Die Reaktion wird durch Erhitzen des Gemische bei Temperaturen von 150 bis 215 °C, vorzugsweise von 180 bis 200 °C, während 2 bis 4 Stunden vorgenommen. Die Benzothiazole werden dann durch Abschrecken des abgekühlten Reaktionsgemische mit Wasser und Neutralisation der Säure mit einer Base, wie beispielsweise Calciumcarbonat, einem Alkalihydroxyd oder -carbonat oder Ammoniumhydroxyd, isoliert. Diese Arbeitsweise wird zur Herstellung der Benzoxazolverbindungen als weniger zufriedenstellend als eine der zuvor beschriebenen Arbeitsweisen angesehen, da diese Benzoxazole in Gegenwart von heisser Mineralsäure weniger stabil als die entsprechenden Benzothiazole sind.

Eine noch weitere Arbeitsweise zur Herstellung der Benzoxazole und Benzothiazole gemäss der vorliegenden Erfindung umfasst die Umsetzung eines geeignet substituierten o-Aminophenols oder o-Aminothiophenols mit einem heterocyclischen Aldehyd in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise einem niedrigen Alkanol. Die Reaktion verläuft unter Bildung des entsprechenden Benzoxazolins oder Benzothiazolins. Diese Verbindung wird dann durch Oxydation mit Ferrichlorid, Bleitetraacetat, Cupriacetat, Mercuriacetat und dgl. in das Benzoxazol oder Benzothiazol übergeführt.

Die oben beschriebenen substituierten Benzimidazole, Benzoxazole und Benzothiazole sind zur Behandlung und/oder Verhütung von Helminthiasis bei Haustieren wertvoll. Zu diesem Zweck können sie oral als Bestandteil des Tierfutters, im Trinkwasser, in Salzblöcken und in Dosierungseinheitsformen, wie beispielsweise als Bolus oder Tränke, verabreicht werden. Die Menge an Wirkbestandteil, die zur optimalen Kontrolle von Helminthiasis erforderlich ist, schwankt natürlich je nach Faktoren, wie beispielsweise der verwendeten besonderen Verbindung, der zu behandelnden Tierart, der Species der infizierenden Parasiten, der Schwere der Infektion und danach, ob die Verbindung therapeutisch oder prophylaktisch verwendet wird. Im allgemeinen besitzen gewisse Klassen der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen Wirksamkeiten, die von denjenigen anderer Klassen verschieden sind. So zeigen beispielsweise die erfindungsgemäss erhältlichen Benzimidazole im allgemeinen grössere Wirksamkeit als die entsprechenden Benzoxazole und Benzothiazole. Im allgemeinen sind die hier beschriebenen Verbindungen bei oraler Verabreichung an Haustiere bei täglichen Dosen von etwa 0,1 bis etwa 500 mg je kg Körpergewicht hochgradig wirksam bei der Kontrolle von Helminthiasis ohne untragbare toxische Wirkung. Werden die Verbindungen als therapeutische Mittel verwendet, so werden gute Ergebnisse erzielt, wenn die Tiere mit einer täglichen Dosis von etwa 5 mg bis etwa 500 mg und vorzugsweise 15 mg bis 250 mg je kg Körpergewicht gefüttert werden. Die Verabreichung kann in einer einzigen Dosis

oder in mehreren kleineren Dosen, verteilt über eine Zeitspanne von 24 Stunden, erfolgen. Wenn eine prophylaktische Behandlung erwünscht ist und die Verbindungen kontinuierlich verabreicht werden, werden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt, wenn die von den Tieren aufgenommenen täglichen Dosierungen etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht betragen.

Werden die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen als Dosierungseinheitsform, wie beispielsweise als Kapsel, Tablette, Bolus, Trank und dgl., zubereitet, so können sie mit einem oder mehreren unschädlichen oral aufnehmbaren Bestandteilen, einschliesslich Verdünnungsmitteln, Füllstoffen, Bindemitteln, Gleitmitteln, die Auflösungen bewirkenden Mitteln, Suspendiermitteln, Netzmitteln und dgl., vermischt werden. Suspendiermittel sind besonders wertvoll, wenn ein Trank gewünscht ist, und sollten in solchen Mengen verwendet werden, dass eine gleichförmige Suspension des Wirkbestandteils in Wasser ermöglicht wird. Die zu verwendende genaue Menge an Suspendiermittel hängt von der Konzentration an wirksamem anthelminthischem Bestandteil und dem besonderen Suspendiermittel, das verwendet wird, ab.

Die Dosierungseinheitsformen können leicht durch übliche Zubereitungsarten hergestellt werden und sind besonders wertvoll, wenn die Verabreichung in einer einzigen Dosis oder

in über eine Zeitspanne von 24 Stunden verteilten Dosen erfolgen soll. Ausser den zuvor erwähnten Bestandteilen können die festen Mittel auch ein Material enthalten, das bei Vereinigung mit dem Wirkbestandteil diesen so lange in einer inerten oder unwirksamen Form hält, wie das Mittel im sauren Magen verbleibt, das jedoch den Wirkbestandteil freisetzt, wenn das Mittel den Darm erreicht. Solche Mittel sind aufgrund ihrer Enteraleigenschaft zur Behandlung von Tieren, die an schwerer helminthischer Infektion des Intestinaltrakts leiden, besonders wertvoll. Die Erzielung von einer solchen Enteraleigenschaft kann beispielsweise erfolgen, indem Tabletten und Boluse in üblicher Weise mit einer der üblicherweise verwendeten Enteralüberzüge, wie beispielsweise denjenigen, die Fettsäuren, Harze, Wachse, synthetische Polymerisate und dgl., enthalten, überzogen werden.

Die genaue zu verwendende Menge an Wirksubstanz in den obigen Mitteln kann schwanken, vorausgesetzt, dass eine ausreichende Menge verabreicht wird, um die erforderliche Dosierung zu ergeben. Im allgemeinen können Tabletten, Boluse und Tränke mit einem Gehalt von etwa 5 bis 70 Gew.-% Wirkbestandteil in zufriedenstellender Weise verwendet werden, um die gewünschte Dosierung zu liefern. Ein typisches Beispiel eines Bolus, der verwendet werden kann, ist das folgende:

91

	g
2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenyl- benzimidazol	6,0
Dicalciumphosphat	1,0
Stärke	0,7
Guar Gum	0,16
Talcum	0,11
Magnesiumstearat	0,028

Dieser Bolus wird hergestellt, indem das Benzimidazol in einer Teilchengrösse, die kleiner als solche Teilchen, die durch ein Sieb mit 60 mesh (US-Siebgrösse) durchgehen, ist, mit 0,43 g Stärke in Form eines wässrigen Stärkebreis gründlich gemischt wird. Das erhaltene Gemisch wird dann in üblicher Weise granuliert, durch ein Sieb von 10 mesh (US-Siebgrösse) gesiebt und bei etwa 40 bis 50°C etwa 8 Stunden lang getrocknet. Das getrocknete Material wird dann durch ein Sieb von 16 mesh (US-Siebgrösse) gesiebt, wonach der Guar Gum und der Rest der Stärke zugegeben werden, und das Gemisch gründlich gemischt wird. Der Rest der Bestandteile wird dann zugegeben, und die gesamte Masse wird vollständig gemischt. Ein Bolus der gewünschten Grösse wird dann auf übliche Weise durch Komprimieren hergestellt.

Ein geeigneter Trank enthält die folgenden Bestandteile in etwa 0,03 l (1 ounce). Trank-Zusammensetzung:

- 20 -

909823/1122

2-(2'-Furyl-5(6)-(4'-fluorphenyl)- benzimidazol	4,5 g
Benzalkoniumchlorid	0,6 ml
Antischaumemulsion	0,06 g
Hydroxyäthylcellulose	0,3 g
einbasisches Natriumphosphat	0,3 ml
Wasser	ad 30,0 ml

Die Gehalte an Anthelminthicum in diesen Dosierungseinheitsformen können innerhalb vernünftiger Grenzen variiert werden, ohne die Mengen der anderen Bestandteile der Zusammensetzung zu ändern.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Benzimidazole, Benzoxazole und Benzothiazole können dispergiert in oder vermisch mit normalen Bestandteilen der Tiernahrung, d. h. des Futters, des Trinkwassers oder anderen normalerweise von den Tieren aufgenommenen Flüssigkeiten, verabreicht werden. Diese Methode ist bevorzugt, wenn es erwünscht ist, die wirksamen Verbindungen kontinuierlich entweder als therapeutische Mittel oder als prophylaktische Mittel für eine Zeitspanne von mehreren Tagen oder länger zu verabreichen. Es ist jedoch ersichtlich, dass bei einer solchen Verwendung auch vorgesehen sein kann, die die wirksamen Verbindungen enthaltenden Zusammensetzungen innig dispergiert in oder vermisch mit irgendeinem anderen Träger oder Verdünnungsmittel zu verwenden, der bzw. das inert bezüglich des Wirkbestandteils und oral

verabreichbar ist und von den Tieren vertragen wird. Solche Mittel können in Form von Pulvern, Körnern, Suspensionen und dgl. verwendet werden und sind zur Verabreichung an Tiere zur Lieferung der gewünschten Dosierung oder zur Verwendung als Konzentrate oder Zusatzstoffe und anschliessenden Verdünnung mit zusätzlichem Träger oder Futtererstoff unter Bildung der endgültigen Zusammensetzung geeignet. Beispiele für Träger oder Verdünnungsmittel, die sich für solche Mittel eignen, sind feste oral aufnehmbare Träger, wie beispielsweise getrockneter Treber, Alfalfa, Maismehl, Citrusmehl, Fermentationsrückstände, gemahlene Austernschalen, Attapulguston, Weizenschrot, lösliche Melasse, Maiskolbenmehl, geniessbare pflanzliche Substanzen, geröstetes entschaltetes Sojamehl, Sojabohnenmahlfutter, antibiotisches Mycel, Sojagriess, gemahlener Kalkstein und dgl.. Bei der Herstellung von festen Mitteln wird der Wirkbestandteil innig in dem Futter oder dem festen Träger dispergiert oder vermischt, wobei Arbeitsweisen, wie beispielsweise Mahlen, Rühren, Zerkleinern oder Walzenmischen, angewendet werden. Durch Auswahl geeigneter Verdünnungsmittel und durch Änderung des Verhältnisses von Träger zu Wirkbestandteil können Mittel jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

Wie bereits ausgeführt wurde, besitzen die erfindungsgemäss
 erhältlichlichen 5- und 6-substituierten Benzazole einen unge-
 wöhnlich hohen Grad an Wirksamkeit gegen Schweineascariden,
 wie beispielsweise *Ascaris lumbricoides*. Werden Anthel-
 minthica, beispielsweise die erfindungsgemäss erhältlichlichen
 Anthelminthica, zur Behandlung von Tieren, wie beispielsweise
 Schweinen, verwendet, und insbesondere die Behandlung zum
 Zwecke der Verhütung oder Befreiung des Wirts von Ascariden-
 befall vorgenommen, so werden die wirksamen Mittel vor-
 zugsweise als Bestandteil des Futters verabreicht. Werden
 die Verbindungen der obigen Formel I als Bestandteil des
 Futters vorgesehen, so kann die erforderliche Dosierung mit
 Futterzusammensetzungen geliefert werden, die etwa 0,001
 bis 3 Gew.-% wirksame Verbindung enthalten. Solche Medikations-
 futterzusammensetzungen können zur direkten Verwendung durch
 Mischen der obigen Menge an Wirkbestandteil direkt mit dem
 Futter hergestellt werden. Das Medikationsfutter kann auch
 durch Verwendung von Futterzusätzen hergestellt werden, die
 höhere Konzentrationen an Wirkbestandteil, gleichmässig in
 einem festen geniesbaren Träger, wie er oben erwähnt ist,
 dispergiert enthalten. Die Futterzusätze können
 mit dem Futter zur Erzielung der gewünschten Konzentration
 an Wirkbestandteil für das Futter verdünnt werden. Da es
 für die Futterhersteller bequem ist, etwa 0,5 kg Futterzusatz

25

je Tonne Fertigfutter zu verwenden, ist die bevorzugte Konzentration an Wirkbestandteil in dem Futterzusatz zum Teil eine Funktion des in dem endgültigen Futter gewünschten Gehalts an Wirkbestandteil. Im allgemeinen können Futterzusätze mit einem Gehalt von etwa 5 bis etwa 50 Gew.-% Wirkbestandteil zufriedenstellend zur Lieferung der gewünschten Dosierung in dem fertigen Futter verwendet werden.

Beispiele für typische Futterzusätze, die die wirksamen Verbindungen dispergiert in einem festen inerten Träger enthalten, sind die folgenden:

	<u>kg</u>
A. 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol Weizenschrot	5 95
B. 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol Gemahlene Austernschalen Citrusmehl	15 40 45
C. 2-(2'-Furyl)-5(6)-methoxyphenylbenzimidazol Maismehl	25 75
D. 2-(2'-Thienyl)-5(6)-phenylbenzimidazol Sojamehlfutter	30 70
E. 2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzothiazol Lösliche Melasse	15 85

Bei der Herstellung dieser und ähnlicher Futterzusätze wird der Wirkbestandteil zu dem Träger zugegeben, und das Ganze

- 24 -

909823/1122

wird gemischt, um eine praktisch gleichförmige Dispersion des anthelminthischen Mittels in dem Träger zu ergeben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 2,56 g (0,02 Mol) Thiazol-4-carbonsäure, 100 ml Toluol und 3,2 g (0,027 Mol) Thionylchlorid wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird es zu einer Lösung von 3,26 g (0,02 Mol) 4-Amino-4'-fluordiphenyl in 100 ml Toluol und 100 ml Pyridin zugegeben. Dieses Gemisch wird 2 Stunden unter Rühren unter Rückfluss gehalten und dann auf zerstoßenes Eis, das einen Überschuss an Salzsäure enthält, gegossen. Benzol wird zugegeben, um die gebildete Festsubstanz zu lösen. Die Schichten werden getrennt, und die organische Phase wird mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und auf etwa 200 ml eingengt. Der Rückstand wird mit etwa 1,5 l Petroleum-Benzol verdünnt und die Ausfällung abfiltriert.

27

Die Ausbeute an 4-Fluorphenyl-N-4'-thiazolcarbonylanilid vom F = 212 - 215°C beträgt 4,3 g (72 %).

Eine Lösung von 6,8 g (0,0225 Mol) p-Fluorphenyl-N-4'-thiazolcarbonylanilid in 250 ml Eisessig und 125 ml Essigsäureanhydrid wird bei 50°C mit 3,1 g (0,045 Mol) rauchender Salpetersäure behandelt. In einigen Minuten beginnt das Produkt, sich als gelbe Festsubstanz abzuscheiden. Die Temperatur wird 1 Stunde bei 50°C gehalten, und das Gemisch wird dann auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen. Die Festsubstanz wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an o-Nitro-4-fluorphenyl-N-4'-thiazolcarbonylanilid vom F = 279°C (mikroskopische Bestimmung) beträgt 6,7 g (86 %).

Eine Suspension von 380 mg (0,0011 Mol) o-Nitro-p-fluorphenyl-N-4'-thiazolcarbonylanilid in 100 ml Eisessig wird durch Wasserstoff bei Zimmertemperatur und 2,8 at (40 psi) mit 0,4 g 5 %-iger Palladiumkohle (Darco) als Katalysator reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bei Zimmertemperatur zur Trockne eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit Äther und Petroläther gerührt, worauf p-(4-Fluorphenyl)-N₁-(4-thiazolcarbonyl)-o-phenylendiamin auskristallisiert.

Eine Lösung des oben erhaltenen p-(4'-Fluorphenyl)-N₁-(4'-thiazolcarbonyl)-o-phenylendiamins in 30 ml Äthanol, 5 ml

28

Wasser und 0,6 ml konzentrierter Salzsäure wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird auf pH 8 mit Ammoniakwasser neutralisiert, und 35 - 40 ml Wasser werden zugegeben. Die gebildete Festsubstanz wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol vom $F = 200^{\circ}\text{C}$ mit einer Umwandlung bei 100°C beträgt 200 mg (61 %).

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen werden auf ihre Wirksamkeit bei der Verhütung von Ascarideninfektion durch Verfütterung einer Diät, die wechselnde Konzentrationen der zu prüfenden Verbindung enthält, an Gruppen von je 10 Mäusen geprüft. Nach einem Tag der mit Medikament versehenen Diäten werden die Mäuse oral mit 40 000 larvierten Eiern von *Ascaris lumbricoides* var. Suum beimpft. Die Medikation wird dann für weitere 9 Tage fortgesetzt. Nach dieser Zeitspanne werden die Testtiere getötet, und ihre Lungen werden auf Anzeichen von hämorrhagischen Läsionen, die durch Wanderung von Ascaridenlarven hervorgerufen sind, geprüft.

Bei Anwendung der oben angegebenen Prüfarbeitsweise zeigte dieses Produkt Wirksamkeit bei einer Konzentration von 0,1 %

- 27 -

909823/1122

in der Diät, die ausreichend war, um nur nachweisbare ~~kleine~~ mäßige Läsionen in den Lungen der infizierten Tiere zu ergeben, während schwere Läsionen und der Tod bei den entsprechenden infizierten unbehandelten Kontrolltieren auftraten.

Wird die obige Arbeitsweise unter Verwendung von 1,2,3-Thiadiazol-4-carbonsäure anstelle der Thiazol-4-carbonsäure durchgeführt, so wird 2-(4'-1,2,3-Thiadiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol erhalten.

Verwendet man in entsprechender Weise Isothiazol-4-carbonsäure, Thiazol-2-carbonsäure oder 2-Furancarbonsäure bei der oben beschriebenen Arbeitsweise so erhält man als Produkt 2-(4'-Isothiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol, 2-(2'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol bzw. 2-(2'-Furyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol.

Beispiel 2

2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol

18,6 g Thiazol-4-carbonsäure werden mit 80 ml Thionylchlorid unter Rückfluss erhitzt, bis die HCl-Entwicklung aufhört.

Das Gemisch wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, und das 4-Thiazolcarbonsäurechlorid wird in Anteilen als Festsubstanz zu einer Lösung von 30,9 g 3-Nitro-4-aminodiphenyl in 150 ml trockenem Pyridin bei Zimmertemperatur zugegeben. Das Gemisch wird dann auf einem Dampfbad unter Rühren für etwa 1 Stunde erhitzt. Die dunkle homogene Lösung wird auf Eis gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser, 2,5 n-Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit frischem Wasser gewaschen. Die Festsubstanz wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält so N-(2-Nitro-4-diphenyl)-4-thiazolcarboxamid vom F = 215 - 217°C.

14,3 g N-(2-Nitro-4-biphenyl)-4'-thiazolcarboxamid in 250 ml Äthanol wird mit Wasserstoff bei 50°C unter Verwendung von 3 g 5 %-igem Palladiumkohle-Katalysator reduziert. Der Katalysator wird dann abfiltriert und gut mit übersättigtem siedendem Äthanol gewaschen. Die vereinigten Äthanolösungen werden im Vakuum auf ein Volumen von etwa 500 ml eingengt. Zu dieser Lösung werden 250 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Es fällt eine Festsubstanz aus. Das Gemisch wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen. Das ausgefallene feste 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol-hydrochlorid wird

- 29 -

909823/1122

BAD ORIGINAL

abfiltriert und in Äthanol suspendiert. Ein Überschuss an konzentriertem Ammoniumhydroxyd wird zugegeben. Es bildet sich eine Ausfällung. Äthanol wird zugegeben, bis sich eine homogene Lösung bildet. Die Lösung wird mit Entfärbungskohle behandelt und in ein grosses Volumen Wasser filtriert. Der gebildete dunkle schmierige Niederschlag wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält so 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol vom F = 216 - 217°C.

Diese Verbindung ermöglicht in einer Konzentration von 0,3 % in der Diät von infizierten Mäusen, dass nur feststellbare Leberläsionen aufgrund von Ascariden auftreten, während schwere Läsionen und der Tod bei infizierten unbehandelten Kontrolltieren auftreten.

Führt man die obige Arbeitsweise unter Verwendung von 1,2,5-Thiadiazol-4-carbonsäure oder Isothiazol-4-carbonsäure durch, so erhält man 2-(4'-1,2,5-Thiadiazol)-5(6)-phenylbenzimidazol bzw. 2-(4'-Isothiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol.

Beispiel 31-Benzoyl-2-(4'-thiazolyl)-5-phenylbenzimidazol

Zu 14 g (0,05 Mol) 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol wird soviel eines Gemischs von Benzol und Dimethylformamid (1 : 1) zugegeben, dass praktisch eine Lösung bei gelindem Rückfluss erhalten wird. Einige ml Benzol werden dann zur Trocknung des Gemischs abdestilliert. 0,055 Mol Natriumhydrid werden als Suspension in trockenem Benzol in den Reaktionskolben eingebracht. Während das Reaktionsgemisch gerührt wird (30 Minuten), wird gasförmiger Wasserstoff freigesetzt und es bildet sich das Natriumsalz. 7,7 g (0,055 Mol) Benzoylchlorid in 10 ml trockenem Benzol werden tropfenweise zu dem Natriumsalz zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei gelindem Rückfluss wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit 2 Volumina trockenem Toluol verdünnt, und die organische Schicht wird mit kleinen Anteilen kaltem Wasser gewaschen. Die organische Lösungsmittel-Lösung wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, was die Gewinnung des gewünschten 1-Benzoyl-2-(4'-thiazolyl)-5-phenylbenzimidazols erlaubt.

Verwendet man Acetylchlorid oder Benzylchlorid anstelle des Benzoylchlorids bei der obigen Arbeitsweise, so erhält man

das entsprechende 1-Acetyl oder 1-Benzylbenzimidazol.

Beispiel 4

1-Methyl-2-(4'-thiazolyl)-5-phenylbenzimidazol

Eine Lösung von 0,05 Mol des 1-Natriumderivats des 2-(4'-Thiazolyl)-5-phenylbenzimidazols (hergestellt gemäß Beispiel 3) wird mit 7,8 g Methyljodid in 10 ml Benzol behandelt. Nach einer Stunde bei gelindem Rückfluss wird die Lösung in Wasser gegossen und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden dann dreimal mit je 25 ml Wasser, 3 kleinen Anteilen an 1n-Natriumhydroxyd und erneut mit Wasser gewaschen und weiter im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene 1-Methyl-2-(4'-thiazolyl)-5-phenylbenzimidazol wird durch Umkristallisation aus Äthylacetat gereinigt.

Beispiel 5

2-(2'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol

14,7 g (0,1 Mol) Thiazol-2-carbonsäurechlorid werden mit 21 g 2-Nitro-4-phenylanilin in 125 ml trockenem Pyridin bei

Zimmertemperatur während 30 Minuten und dann bei 75°C während einer Stunde umgesetzt. Das erhaltene 2-Nitro-4-phenyl-(2'-thiazolyl)-anilid wird dann auf Eis gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert und dann mit Wasser, anschliessend mit 2,5 n-Salzsäure, erneut mit Wasser, dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit frischem Wasser gewaschen. Die Festsubstanz wird dann aus Äthylacetat umkristallisiert. Das gebildete Nitroanilid wird mit Wasserstoff bei 50°C unter Verwendung von 3 g 5 %-iger Palladiumkohle (Darco) reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit heissem Äthanol gewaschen. Die vereinigten Äthanolösungen werden im Vakuum eingeeengt, und Salzsäure wird in einer ausreichenden Menge, um 2-(2'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol auszufällen, zugegeben. Das Produkt wird dann abfiltriert und aus Äthylacetat umkristallisiert.

Führt man die obige Arbeitsweise unter Verwendung von Pyridin-3-carbonsäurechlorid anstelle des Thiazol-2-carbonsäurechlorids durch, so erhält man 2-(3'-Pyridyl)-5(6)-phenylbenzimidazol.

Beispiel 62-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-methoxyphenyl)-benzimidazol

Ein Gemisch von 2,56 g (0,02 Mol) Thiazol-4-carbonsäure, 100 ml Toluol und 2,4 g (0,02 Mol) Thionylchlorid wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zu diesem Gemisch werden 4,9 g (0,02 Mol) p-(4'-Methoxyphenyl)-o-nitroanilin, 100 ml Toluol und 40 ml Pyridin zugegeben. Das Erhitzen unter Rückfluss wird 2 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eis und Wasser, das überschüssige Salzsäure enthält, gegossen. Das Gemisch wird dann mit Benzol verdünnt, um die ausgefallene Festsubstanz zu lösen. Die Schichten werden getrennt, und die organische Phase wird nacheinander mit verdünnter Salzsäure und wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird getrocknet und auf 200 ml eingeeengt, und der Rückstand wird mit einem grossen Volumen an Skelly Solve B verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus 350 ml Methyläthylketon umkristallisiert. Die Ausbeute an p-(4'-Methoxyphenyl)-o-nitro-N-thiazol-carbonylanilid vom F = 205 - 207°C beträgt 4,1 g (56 %).

Ein Gemisch von 0,57 g (0,0016 Mol) o-Nitro-p-(4'-methoxyphenyl)-N-4'-thiazolcarbonylanilid, 50 ml Methanol, 0,16 ml (0,0016 Mol) konzentrierter Salzsäure und 0,2 g 5 %-iger

Palladiumkohle (Darco) wird in einer Wasserstoffatmosphäre bei 2,8 at (40 psi) bei Zimmertemperatur bewegt. Nach Beendigung der Reduktion wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat bei vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird dann ohne weitere Behandlung verwendet.

Eine Lösung von etwa 0,5 g p-(4'-Methoxyphenyl)-N₁-(4'-thiazol-carbonyl)-o-phenyldiamin-hydrochlorid in 40 ml Äthanol, 6 ml Wasser und 0,6 ml konzentrierter Salzsäure wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann abkühlen gelassen. Die Ausbeute an 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-methoxyphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid, das oberhalb 250°C (Kapillarröhrchen) schmilzt, F (mikroskopische Best.) = 210 - 215°C beträgt 0,3 g (55 %).

Bei Durchführung des oben beschriebenen Prüfverfahrens zeigt sich, dass dieses Produkt gegen *Ascaris lumbricoides* var. Suum hochgradig wirksam ist, und nur nachweisbare Leberläsionen und keine Mortalität bei einer Konzentration von 0,3 % im Futter auftreten, während schwere Läsionen und eine Mortalität von 85 % bei infizierten unbehandelten Kontrolltieren auftreten.

Verwendet man Thiazol-2-carbonsäure anstelle der ~~2-thiazol-4-~~carbonsäure bei der obigen Arbeitsweise, so erhält man 2-(2'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-methoxyphenyl)-benzimidazol.

Beispiel 7

2-(2'-Furyl)-5(6)-phenylbenzimidazol

30 g 3-Nitro-4-aminobiphenyl werden in 300 ml Benzol und 50 ml Pyridin suspendiert. Rühren während etwa 15 Minuten führt nicht zur vollständigen Lösung. Eine Lösung von 25 g rohem Furoylchlorid in 50 ml Benzol wird rasch unter Rühren zugegeben. Das Gemisch wird unter Rühren auf einem Dampfkegel für etwa 30 Minuten erwärmt.

Das Gemisch wird mit Chloroform verdünnt, bis es homogen wird. Diese Lösung wird mit Wasser und verdünnter HCl gewaschen und filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser und mit 10 %-igem Natriumbicarbonat gewaschen. Dann wird es über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Rückstand eingengt, der kristallisiert. Das Produkt wird aus Benzol-Skelly Solve B umkristallisiert, wobei 2 Anteile erhalten werden, die vereinigt 38 g (88 %) wiegen; F = 156 - 158°C.

- 36 -

BAD ORIGINAL

909823/1122

38 g des obigen gebildeten Anilids werden über Nacht in 4 l Äthanol (2BA) in Gegenwart von 10 g 5 %-iger Palladiumkohle (Darco) hydriert. Der Druckabfall beträgt 0,91 at (13 psi) [berechnet: 0,79 at (11,2 psi)]. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat auf etwa 1500 ml eingeengt. 500 ml konzentrierte HCl werden zugegeben, und die Lösung wird auf einem Dampfkegel 2 Stunden behandelt. Nach Abkühlen wird sie mit 500 ml konzentriertem Ammoniak neutralisiert. Nach Verdünnen mit Wasser und Abkühlen bildet sich ein Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Das feuchte Produkt wiegt 36 g.

Das Produkt wird wieder in Äthanol gelöst, auf 4n-HCl eingestellt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Neutralisieren und Ausfällen wird das Produkt mit Chloroform extrahiert und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Ein Anteil wird eingedampft, wobei ein Rohprodukt erhalten wird. Eine Sküle von 600 g Aluminiumoxyd wird in Aceton hergestellt und mit Skelly Solve B gespült. Die Chloroformlösung wird durch die Sküle geführt. Die Elution mit Chloroform ergibt eine zufriedenstellende Trennung.

Die frühen Fraktionen ergeben ein gefärbtes Öl, das nicht kristallisiert. Die mittleren Fraktionen ergeben bei Ein-

dampfen und Behandlung mit ein wenig Äther 8,5 g (26,5 %) des gewünschten Benzimidazols vom F = 185 - 187°C.

Beispiel 8

2-(2'-Thienyl)-5(6)-phenylbenzimidazol

20,2 g (0,2 Mol) 2-Thienoylchlorid werden mit 40 g 2-Nitro-4-phenylanilin in 150 ml Pyridin bei Zimmertemperatur und dann auf einem Dampfbad für 1 Stunde umgesetzt. Die Lösung wird auf Eis gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und gewaschen. Die Festsubstanz wird aus Aceton umkristallisiert und katalytisch reduziert, der Katalysator wird abfiltriert, und konzentrierte Salzsäure wird zu dem Äthanolfiltrat zugegeben. Die ausgefallene Festsubstanz, 2-(2'-Thienyl)-5(6)-phenylbenzimidazol-hydrochlorid, wird abfiltriert, in Äthanol suspendiert und umkristallisiert, wobei man das Produkt erhält.

Beispiel 9

2-(2'-Pyrryl)-5(6)-phenylbenzimidazol

In 250 ccm Äthanol werden 10,7 g (0,05 Mol) 3-Nitro-4-amino-

biphenyl eingebracht. Die Lösung wird mit 2 g 5 %-iger Palladiumkohle (Darco) versetzt und bei 2,8 at (40 psi) reduziert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und das dunkle Filtrat unter Rühren zu 5 g (0,05 Mol) Pyrrol-2-aldehyd in 10 ccm Äthanol zugegeben. Die Lösung wird 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und dann auf 50°C erhitzt, zu welchem Zeitpunkt 10 g Cupriacetat-hydrat in Wasser zugegeben werden. Die dunkle Suspension wird unter Rühren 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird der dunkelgrüne Kupfersalzniederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in 500 ccm Äthanol suspendiert. Nach Sättigung mit H_2S wird das stark gefärbte Filtrat mit Aktivkohle (Darco) behandelt, abfiltriert und eingeengt, wobei eine braune Schmiere erhalten wird, die dann in etwa 100 ml Äthylacetat gelöst und über 150 g mit Säure gewaschenes Aluminiumoxyd geleitet wird. Es wird ein braunes Öl in dem zweiten 150 ml Anteil Äthylacetat erhalten. Dieses Öl kristallisiert beim Stehen langsam, wobei 4,9 g Material erhalten werden. Beim Umkristallisieren aus Benzol-Petrol-äther erhält man ein Material mit einem Schmelzpunkt von 190°C.

3,2 g dieses Materials werden in 50 ml Äthylacetat, verdünnt mit 100 ml Äther, gelöst und durch eine 150 g mit

Säure gewaschenes Aluminiumoxyd enthaltende Säule geleitet. 6 Fraktionen von je 200 ml Äther entfernen nur Spuren Mengen einer braunen Schmiere. Ein aus drei Teilen Äther und ein Teil Chloroform bestehendes Elutionsmittel liefert eine hellbraungelbe glasartige Masse. Die vereinigten Fraktionen von vier Eluat von je 200 ccm werden in das Hydrochlorid übergeführt. Durch Umkristallisation aus Alkohol-Äther erhält man 2-(2'-Pyrryl)-5(6)-phenylbenzimidazol vom F = 265 bis 280°C, wobei der breite Bereich auf dem Verlust an HCl, der oberhalb 250°C leicht erfolgt, beruht.

Beispiel 10

2-(2'-Furyl)-5(6)-phenylbenzimidazol

Eine Lösung von 5,00 g (1,0 Mol) 3-Nitro-4-aminobiphenyl und 3,35 g (1,1 Mol) frisch destilliertem Furoylchlorid in 20 ml Pyridin wird 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt und dann in überschüssiges kaltes Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert und dann mit wässrigem 5 %igem Natriumcarbonat und anschließend mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wird das Produkt in Form eines gelben Pulvers vom F = 154 bis 157°C in einer Menge von 7,18 g (99 %) erhalten. Durch Kristallisation aus Äthanol erhält man 6,33 g gelbe

flockige Nadeln vom $F = 157$ bis 160°C . Chromatographie und weitere Kristallisation eines kleinen Anteils erhöhen den Schmelzpunkt auf 161 bis $161,5^{\circ}\text{C}$. $6,13$ g dieser Verbindung werden über 3 g 5% iger Palladiumkohle als Katalysator in Äthanol-Lösung (800 ml) bei 70°C und $2,8$ at (40 psi) hydriert. Das Material wird dann unter Verwendung einer Filterhilfe (Supercel) filtriert, und die klare blassgelbe Lösung wird durch Zugabe von 200 ml wässriger konzentrierter HCl auf etwa 2N an HCl eingestellt. Die Lösung wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem Überschuss an wässrigem konzentriertem NH_3 alkalisch gemacht, und das Äthanol wird auf einem Dampfbad bei vermindertem Druck verdampft. Es scheidet sich eine braune Schmiere ab, die zu einem Schaum ($6,13$ g) getrocknet wird, der in Chloroform über Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Das Chloroformeluat liefert $3,80$ g eines blassbraunen Schaums vom $F = 103$ bis 105°C unter Aufschäumen, dem teilweise Rekristallisation bei etwa 150°C und ein Schmelzen bei etwa 180°C folgen. Dieses Produkt wird bei etwa 180°C innerhalb etwa 30 Sekunden geschmolzen, und der kristalline Rückstand ($3,48$ g) wird aus 15 ml Äthylacetat umkristallisiert, wobei $3,11$ g (59%) 2-(2'-Furyl)-5(6)-phenylbenzimidazol vom $F = 188^{\circ}\text{C}$ in Form eines nicht ganz weissen Pulvers erhalten werden.

Beispiel 112-(2'-Furyl)-5(6)-(4'-methoxyphenyl)-benzimidazol

Eine Lösung von 1 g 4-(4'-Methoxyphenyl)-acetanilid in 6 ml Eisessig und 6 ml Essigsäureanhydrid wird bei 50°C mit einer Lösung von 0,35 g rauchender Salpetersäure in 3 ml Eisessig während 15 bis 20 Minuten behandelt. Die Temperatur wird weitere 15 Minuten bei 50°C gehalten und die Lösung in 150 ml Wasser gegossen. Durch Filtrieren erhält man 1 g (84 %) Rohprodukt vom F = 120 bis 130°C. Das Produkt wird aus 50 ml Äthanol umkristallisiert und schmilzt bei 136 bis 137°C.

Ein Gemisch von 0,53 g 4-(4'-Methoxyphenyl)-3-nitroacetanilid, 10 ml Äthanol und 5 ml konzentrierter Salzsäure wird 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Es wird eine Lösung erhalten, und das Produkt beginnt sich dann abzuscheiden. Es wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an 4-(4'-Methoxyphenyl)-3-nitroanilin vom F = 166 bis 168°C beträgt 0,42 g (93 %). Nach Umkristallisation aus 30 ml Äthanol schmilzt das Produkt bei 167,5 bis 168,5°C.

Ein Gemisch von 0,31 g 4-(4'-Methoxyphenyl)-3-nitroanilin, 10 ml Toluol, 2 ml Pyridin und 0,18 g Furoylchlorid wird unter Rühren 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Gemisch

wird mit verdünnter Salzsäure von Pyridin freigewaschen und die Toluolphase getrocknet und mit 8 bis 9 Volumina Petroleum-Benzol verdünnt. Die Ausbeute an 4-(4'-Methoxyphenyl)-3-nitro-N-furoylanilid vom F = 160 bis 166°C beträgt 0,37 g. Eine Umkristallisation aus Äthanol erhöht den Schmelzpunkt des Produkts auf 171 bis 172°C.

Eine Lösung von 250 mg 4-(4'-Methoxyphenyl)-3-nitro-N-furoylanilid, 25 ml Methanol, 0,07 ml konzentrierter Salzsäure und 0,1 g 5 %iger Palladiumkohle (Darco) als Katalysator wird mit Wasserstoff bei 2,8 at (40 psi) und Zimmertemperatur reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Die Ausbeute an 4-(4'-Methoxyphenyl)-N₁-(2-furoyl)-3-phenylendiamin-hydrochlorid vom F = 195 bis 197°C (Zers.) beträgt 230 mg.

Eine Lösung von 200 mg 4-(4'-Methoxyphenyl)-N₁-(2-furoyl)-3-phenylendiamin-hydrochlorid in 3 ml Äthanol, 3 ml Wasser und 0,3 ml konzentrierter Salzsäure wird 2 1/2 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf 100 mg 2-(2'-Furyl)-5(6)-(4'-methoxyphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid, das oberhalb 250°C schmilzt, erhalten werden. Der Schmelzpunkt bei der mikroskopischen Bestimmung beträgt 215 bis 220°C.

Beispiel 122-(4'-Thiazolyl)-5-phenylbenzoxazol

Eine Lösung von 4,6 g (0,025 Mol) -2-Amino-4-phenylphenol in 50 ml Pyridin und 3,4 g (0,026 Mol) Thiazol-4-carbonsäure werden vermischt und unter ständigem Rühren 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Das dunkelgrüne homogene Gemisch wird dann durch Gießen auf zerstoßenes Eis abgekühlt. Die weissen Kristalle, die sich beim Stehen bilden, werden abfiltriert, und mit Wasser, mit 5 %igem Natriumbicarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen. Das rohe Material schmilzt bei 225 bis 227°C. Durch Umkristallisation aus Äthylalkohol erhält man 3,9 g Substanz vom F = 239 bis 241°C.

Das oben erhaltene Anilid wird mit 4 g Toluol zusammengebracht, und das Gemisch wird zum Rückfluss erhitzt und 8 Stunden unter Rückfluss gehalten, während welcher Zeit Wasser entfernt wird. Dann wird das Lösungsmittel durch Einengen im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 10 %igem Natriumbicarbonat gewaschen. Der Rückstand wird dann mit Benzol verrieben, und die Benzol-lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeengt. Durch Umkristallisation aus Äthylacetat erhält man 2-(4'-Thiazolyl)-5-phenylbenzoxazol vom F = 159 bis 160°C.

Führt man die obige Arbeitsweise unter Verwendung von Thiazol-2-carbonsäure anstelle der Thiazol-4-carbonsäure durch, so erhält man 2-(2'-Thiazolyl)-5-phenylbenzoxazol.

Verwendet man 2-Amino-4-(4'-fluorphenyl)-phenol in der obigen Arbeitsweise anstelle des 2-Amino-4-phenylphenols, so erhält man 2-(4'-Thiazolyl)-5-(4'-fluorphenyl)-benzoxazol.

Beispiel 13

2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzoxazol

Eine Lösung von 2,5 g 2-Amino-5-phenylphenol in 20 ml Pyridin wird mit aus 1,8 g Thiazol-4-carbonsäure hergestelltem Thiazolylchlorid behandelt. Das Gemisch wird auf einem Dampfbad eine halbe Stunde erhitzt, abgekühlt und in Wasser gegossen. Das Produkt wird mit Benzol extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und mit verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen. Zu diesem Zeitpunkt beginnt eine Kristallisation. Durch Abkühlen und Filtrieren erhält man 2,4 g Material vom F = 233 bis 234°C. Das Eindampfen der Mutterlauge liefert einen Rückstand, der 0,9 g wiegt und bei 194 bis 200°C schmilzt.

1,5 g Thiazolylaminophenol werden in 150 ml Xylol suspendiert, und eine gleiche Menge p-Toluolsulfonsäure wird zugegeben.

Das Gemisch wird unter Rückfluss erhitzt, wobei es bald homogen wird. Nach 5 Stunden wird das Gemisch abgekühlt und mit 10 %igem Natriumbicarbonat gewaschen. Die Lösung wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand eingedampft. Der Rückstand wird für einen kurze Zeitspanne in Skelly Solve B gekocht und dann filtriert, wobei 950 mg Produkt vom $F = 165$ bis 171°C erhalten werden. Dieses Produkt wird aus Aceton umkristallisiert, wobei man 400 mg 2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzoxazol vom $F = 174$ bis 175°C erhält.

Verwendet man bei der obigen Arbeitsweise 1,2,3-Thiadiazol-4-carbonsäure anstelle der Thiazol-4-carbonsäure, so erhält man 2-(4'-1',2',3'-Thiadiazolyl)-6-phenylbenzoxazol.

Beispiel 14

2-(2'-Thienyl)-6-phenylbenzoxazol

Zu 5 g (0,023 Mol) 2-Nitro-5-phenylphenol in 50 ml Pyridin werden 0,039 Mol 2-Thenoylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird auf einem Wasserbad erwärmt, 1 Stunde gerührt, abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Das Produkt kristallisiert aus und wird abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Äthylacetat-Petroläther erhält man 7,1 g (94 %) 0-(2'-Thenoyl)-2'-nitro-5-phenylphenol vom $F = 127$ bis 128°C .

Das obige Produkt wird dann in 140 ml Eisessig gelöst und mit 21 ml Wasser und 14 ml konzentrierter Salzsäure verdünnt. 21 g Zinkstaub werden vorsichtig zugegeben. Beim Erwärmen bildet sich eine dunkle Lösung. Nach etwa einer halben Stunde auf einem Dampfbad wird die Lösung hell gefärbt. Das Zink wird dann abfiltriert und mit Essigsäure gewaschen und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Das gebildete N-(2'-Thenoyl)-2-amino-5-phenylphenol kristallisiert aus. Durch Umkristallisieren aus Äthylwasser werden 5,2 g (80 %) Produkt erhalten.

4 g N-Thenoylphenylphenol werden in 300 ml Xylol gelöst, und 4 g p-Toluolsulfonsäure werden dann zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, mit 10 %igem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Die Elution mit Benzol liefert Fraktionen mit Kristallen. Durch Verdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Skelly Solve B und Äthanol erhält man 2,1 g (56 %) 2-(2'-Thienyl)-6-phenylbenzoxazol vom F = 108 bis 109,5°C.

Bei Anwendung des oben erörterten Prüfverfahrens ermöglichen 0,0125 % dieses Produkts eine erhebliche Verminderung der durch die Ascariden bedingten Lungenläsionen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren bei den behandelten Mäusen.

Beispiel 152-(4'-Isothiazolyl)-5-phenylbenzoxazol

40 g (0,3 Mol) Isothiazol-4-carbonsäure werden durch Erhitzen mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt. Das rohe Säurechlorid wird dann mit 50 g (0,25 Mol) 4-Phenyl-o-aminophenol in 100 ml Polyphosphorsäure vermischt und unter Rühren 2 Stunden bei 175°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 500 ccm Wasser abgeschreckt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Natriumhydroxydlösung bis zur Neutralität gewaschen. Schliesslich wird das 2-(4'-Isothiazolyl)-5-phenylbenzoxazol aus Äthylacetat umkristallisiert.

Beispiel 162-(2'-Furyl)-5-phenylbenzoxazol

4,6 g 2-Amino-4-phenylphenol und 4 ml Furoylchlorid werden zusammen ohne Lösungsmittel in einem Ölbad bei 200°C und Atmosphärendruck erhitzt. Nach 30 Minuten wird überschüssiges Furoylchlorid im Vakuum entfernt. Der schwarze Rückstand wird dann im Vakuum 10 Minuten mit freier Flamme erhitzt. Der schwarze Rückstand wird anschliessend an 150 g mit Säure gewaschenem Aluminiumoxyd

chromatographiert und mit Äther eluiert. Zwei Anteile von je 250 ml entfernen 3,2 g Material vom F = 105°C. Diese Fraktionen werden vereinigt und aus Äthylacetat-Petroläther umkristallisiert, wobei man ein Material vom F = 107 bis 108°C erhält.

Beispiel 17

2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzothiazol

Eine Probe von 20,1 g (0,1 Mol) 2-Mercapto-4-phenylanilin (es kann auch ein Äquivalentes Gewicht des Natriumsalzes in 50 ml trockenem Pyridin verwendet werden) wird unter Kühlen mit 15 g Thiazol-4-carbonsäurechlorid behandelt. Nach der anfänglichen Reaktion wird das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 Gewichtsteilen Polyphosphorsäure auf 150°C erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser abgeschreckt und das abfiltrierte Produkt wird mit wässrigem Natriumhydroxyd neutralisiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält einen farblosen kristallinen Teil von 2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzothiazol.

Arbeitet man nach der obigen Verfahrensweise unter Verwendung von 2-Mercapto-4-(4'-fluorphenyl)-anilin anstelle des 2-Mercapto-

4-phenylanilins, so erhält man 2-(4'-Thiazolyl)-6-(4'-fluorphenyl)-benzothiazol.

Beispiel 18

2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzothiazol

2 g Thiazol-4-carbonsäure und 4 g Zinksalz von 2-Mercapto-4-phenylanilin werden zu 40 g Polyphosphorsäure zugegeben. Dieses Gemisch wird unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf 180°C erhitzt. Es wird homogen und dunkel. Beim Eingießen in einige 100 ml Eiswasser und Rühren ergibt das Reaktionsgemisch einen gelbbraun gefärbten Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit Wasser und mit 5 %igem Natriumcarbonat gewaschen.

Das Produkt wird in Benzol gelöst, und die Lösung wird getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Die noch gefärbte Lösung wird durch eine kurze Säule von Aluminiumoxyd geleitet, und diese wird mit Benzol, Äther und Chloroform eluiert. Durch Verdampfen des Benzols und des Äthers erhält man einen Rückstand, der Benzothiazol enthält. Dieser Rückstand wird mit drei aufeinanderfolgenden Anteilen an Skelly Solve B zusammengebracht und gekocht. Durch Eindampfen der erhaltenen Lösungen erhält man einen noch unreinen Rückstand.

Die Gesamtmenge an Rückstand (Gesamtgewicht 1 100 mg) wird in Benzol gelöst, und die Lösung wird mit Petroläther auf 75 % verdünnt. Diese Lösung wird durch eine Säule von basischem Aluminiumoxyd geleitet, die dann aufeinanderfolgend mit Gemischen von Benzol und Petroläther eluiert wird, die von 75 bis 100 % Benzol enthalten. 80 % Benzol-Petroläther entfernt 160 mg eines Materials vom F = 222 bis 223°C. Hierauf folgen spätere Fraktionen von 690 mg 2-(4'-Thiazolyl)-6-phenylbenzothiazol vom F = 186 bis 187°C.

Das geringere Produkt vom F = 222 bis 223°C ist ein Monochlorderivat, das als 2-(4'-Thiazolyl)-4-chlor-6-phenylbenzothiazol identifiziert wird.

Beispiel 19

2-(2'-Furyl)-6-phenylbenzothiazol

100 g (0,5 Mol) 4-Phenyl-o-aminobenzolthiol in 150 ml Pyridin werden mit 50 g (etwa 0,5 Mol) Furfural gemischt. Das Gemisch wird unter Rühren 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch unter Rühren zu 800 ml 3n-HCl zugegeben. Das rohe Benzothiazolinderivat wird abfiltriert, gewaschen und dann in Alkohol suspendiert. Eine Lösung von 50 g Ferrichlorid in 100 ml Alkohol wird innerhalb einer halben Stunde in kleinen Anteilen zu der unter Rückfluss befindlichen Lösung

unter Rühren zugegeben. Nach einer Zeitspanne von weiteren 30 Minuten verdünnt man mit einem gleichen Volumen Wasser und kühlt in Eis. Das Rohprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert.

Beispiel 20

2-(2'-Furyl)-6-phenylbenzothiazol

5 g Aminobiphenyl, gelöst in einem Gemisch von 50 ml Benzol und 5 ml Pyridin, werden mit 5 g Furoylchlorid in Benzol behandelt. Das Reaktionsgemisch wird für kurze Zeit gerührt, bis das Produkt zu kristallisieren beginnt.

Das Gemisch wird dann mit Chloroform verdünnt, bis Lösung eintritt. Die Lösung wird mit Wasser, verdünnter HCl, Wasser, 10 %igem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Dann wird sie über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Rückstand eingengt, der kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhält man 5,5 g N-(2'-Furoyl)-4-aminobiphenyl vom F = 174 bis 175°C.

5 g N-(2'-Furoyl)-4-aminobiphenyl und 3 g Phosphorpentasulfid werden über Nacht in 45 ml Pyridin unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird in Wasser gegossen, mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Die Extrakte werden

vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Rückstand eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äthylacetat-Petroläther umkristallisiert, wobei 3,4 g N-(2'-Thiofuroyl)-4-aminobiphenyl vom F = 143 bis 145°C erhalten werden.

2,4 g N-(2'-Thiofuroyl)-4-aminobiphenyl werden in 50 ml 2n-Natriumhydroxyd suspendiert und mit Alkohol benetzt. 50 ml 20 %iges $K_3Fe(CN)_6$ werden zugegeben, und das Gemisch wird mit 100 ml Skelly Solve B bedeckt. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt.

Dann wird das Gemisch filtriert und die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht und der Niederschlag werden mit weiterem Skelly Solve B extrahiert, das zu der organischen Schicht zugegeben wird. Die vereinigte Lösung wird getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und auf ein kleines Volumen eingeeengt. 2-(2'-Furyl)-6-phenylbenzothiazol (1,2 g; F = 114 bis 116°C) kristallisiert aus. Es wird in Chloroform gelöst und durch eine kurze Aluminiumoxydsäule geleitet. Das Eluat wird zu einem Rückstand eingeeengt, der aus Methanol-Wasser umkristallisiert wird. Man erhält 0,99 g Produkt vom F = 118 bis 119°C.

Beispiel 212-(2'-Thienyl)-6-phenylbenzothiazol

Zu 20,1 g (0,1 Mol) 4-Phenyl-o-aminobenzolthiol in 50 ml Pyridin werden 12,3 g (0,11 Mol) 2-Thenaldehyd zugegeben. Das Gemisch wird unter Rückfluss unter Rühren in einem Bad bei 100°C gerührt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und in 300 ml 2n-HCl gegossen. Nach Auskristallisieren des rohen 2-(2'-Thienyl)-6-phenylbenzothiazols aus dem kalten abgeschreckten Gemisch wird das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Eine Alkohollösung des Benzothiazols wird dann mit einem molaren Überschuss (8 g) FeCl₃ in 25 ccm Alkohol behandelt. Nach Erhitzen für eine halbe Stunde wird das Produkt durch Abschrecken des Reaktionsgemischs in 2 Volumina kaltem Wasser gewonnen. Das erhaltene 2-(2'-Thienyl)-6-phenylbenzothiazol wird durch Umkristallisation aus Äthylacetat gereinigt.

Beispiel 222-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(2'-fluorphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 0,68 g (0,004 Mol) 2-Fluorbiphenyl in 10 ml Eisessig werden 5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Das Gemisch wird auf 30°C abgekühlt, und 0,7 g (0,07 Mol) rauchende

Salpetersäure werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird gewaschen, getrocknet und eingeengt, wobei 0,9 g eines öligen Rückstands verbleiben. Dieses Öl wird an 40 g basischem Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Eluat entfernt die gewünschte Verbindung und wird eingeengt. Der Rückstand wird zweimal aus einem Alkohol-Wasser-Gemisch kristallisiert, wobei 150 mg 2-Fluor-4'-nitrobiphenyl vom F = 82 bis 82,5°C erhalten werden.

Eine Lösung von 2,6 g des Nitrobiphenyls in 50 ml Methanol wird bei 2,8 at (40 psi) und Zimmertemperatur mit 0,5 g 5 %iger Palladiumkohle (Darco) als Katalysator reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bei vermindertem Druck zur Trockne eingeengt, wobei 2 bis 3 g 2-Fluor-4'-aminobiphenyl als öliges Rückstand zurückbleiben.

Ein Gemisch von 2,27 g (0,012 Mol) 2-Fluor-4'-aminobiphenyl, 1,32 g (0,012 Mol) 4-Cyanothiazol und 1,62 g (0,012 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 30 ml trockenem Tetrachloräthan wird gerührt und in eine kalte Lösung von 10 g Natriumhydroxyd und 150 ml Wasser gegossen. Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen, getrocknet und eingeengt, wobei ein öliges Rückstand zurückbleibt, der in einer kleinen Menge Methanol gelöst und mit Wasser verdünnt wird. Dieses

Gemisch wird mit Äther-Aceton extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird getrocknet und eingesengt, wobei man 2,5 g rohes N-2-Fluor-biphenyl-(thiazol)-4-amidin vom F = 120 bis 124°C erhält. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser schmilzt das Produkt bei 151 bis 152°C.

Eine Suspension von 1,7 g des Amidins in 50 ml Methanol wird durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure in eine Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 bis 4 übergeführt. Zu dieser Lösung werden 2,0 ml 3M-Natriumhypochlorit zugegeben. Nach 3 Minuten bei Zimmertemperatur wird eine Lösung von 0,35 g Natriumhydroxyd in 2 ml Wasser zugesetzt und das Gemisch 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Produkt beginnt zu kristallisieren. Man erhält 0,85 g (45 %) 2-(4'-Thiazolyl)-5-(6)-(2'-fluorphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid vom F = 245°C mit einem Umwandlungspunkt von 145°C.

Beispiel 23

2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-chlorphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Ein Gemisch von 4,1 g (0,02 Mol) 4-Amino-4'-chlorbiphenyl, 2,2 g (0,02 Mol) 4-Cyanothiazol und 2,7 g (0,02 Mol) wasserfreiem

Aluminiumchlorid in 50 ml Tetrachloräthan wird unter Rühren 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt und dann abkühlen gelassen. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und der schmierige Rückstand in 60 bis 70 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird zu 20 g Natriumhydroxyd in 300 ml Wasser zugegeben. Die Ausbeute an N-(4-Chlorbiphenyl)-(thiazol-4-amidin) vom F = 188 bis 191°C beträgt 5,2 g (83 %).

Eine Suspension von 1,37 g (0,0043 Mol) N-(4'-Chlorbiphenyl)-(thiazol-4-amidin) in 50 ml Methanol wird durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure in eine Lösung von pH 3,5 übergeführt. Zu dieser Lösung werden 1,6 ml (0,0043 Mol) 2,8m-Natriumhypochlorit zugegeben. Die Lösung wird 3 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann werden 0,3 g Natriumhydroxyd in 1 ml Wasser zugegeben, und die Lösung wird 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und mit Salzsäure angesäuert. Dann wird sie erhitzt und von einer kleinen Menge schmierigem Material abfiltriert. Das Filtrat scheidet beim Abkühlen 1,35 g 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-chlorphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid vom F > 250°C.

Beispiel 24

2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Ein Gemisch von 10,0 g (0,053 Mol) 4-Fluor-4'-aminobiphenyl, 5,8 g (0,053 Mol) 4-Cyanothiazol und 7,2 g (0,053 Mol) wasser-

freiem Aluminiumchlorid in 100 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird dann abgekühlt und die überstehende Flüssigkeit abdekantieren. Der Rückstand wird in 150 ml Methanol gelöst, und diese Lösung wird zu einer Lösung von 50 g Natriumhydroxyd in 750 ml Wasser zugegeben. Das Produkt wird mit Äther extrahiert und der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt, wobei 7,4 g (47 %) rohes Amidin erhalten werden. Durch Umkristallisation einer Probe des Amidins aus Äthanol wird der Schmelzpunkt auf 157°C erhöht.

Ein Gemisch von 1,3 g (0,0044 Mol) N-p-Fluorbiphenyl-(thiazol-4-amidin) in 20 ml Methanol wird durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 4,5 eingestellt. Zu der Lösung werden 2,8 ml (0,0044 Mol) 1,57m-Natriumhypochloritlösung zugegeben. Nach etwa 3 Minuten wird eine Lösung von 0,3 g Natriumhydroxyd in 3 ml Wasser zugesetzt und das Gemisch 15 Minuten unter Rühren unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 3 eingestellt, zu welchem Zeitpunkt das Produkt sich abzuschcheiden beginnt. Die Ausbeute an 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(4'-fluorphenyl)-benzimidazol-hydrochlorid, das bei etwa 200°C mit einer Umwandlung bei 145°C schmilzt, beträgt 1,2 g (80 %).

Beispiel 252-(4'-Thiazolyl)-5(6)-(2'-naphthyl)-benzimidazol

Zu einer Lösung von 0,58 g 2-(p-Aminophenyl)-naphthalin und 0,29 g 4-Cyanothiazol werden 0,35 g AlCl_3 unter kräftigem Rühren zugegeben. Das dunkle Gemisch wird dann 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt und abkühlen gelassen, die überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert, und die zurückbleibende dunkle Festschubstanz in Methanol gelöst. Die Methanollösung wird langsam zu 75 ml 4n-NaOH zugegeben, und die gebildete gelbbraune Festschubstanz wird abfiltriert, mit Äther, Benzol und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (0,26 g) hat einen Schmelzpunkt von über 300°C.

Zu einer Suspension von 170 mg des oben hergestellten Amidins in 15 ml 50 % Methylalkohol-Wasser wird HCl zugegeben, bis der pH-Wert 4,5 erreicht. Zu dem Gemisch werden unter Rühren 0,38 ml 1,35n-NaOCl zugesetzt. Die erhaltene Lösung wird 3 Minuten gerührt, dann wird 1 ml Wasser mit einem Gehalt von 25 mg NaOH zugesetzt, und das Gemisch wird dann 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt und auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen. Es wird im Vakuum eingedampft, bis das Methanol entfernt ist, wobei eine braune Festschubstanz, suspendiert in dem Wasser, zurückbleibt.

Diese Festsubstanz wird dann absentrifugiert und getrocknet, wobei man 150 mg Material, dessen Schmelzpunkt bei etwa 150°C liegt, erhält.

Beispiel 26

4-(4'-Methoxyphenyl)-o-nitroanilin

Eine Lösung von 68 g 4-Phenylphenol in 250 ml Pyridin von 10°C wird mit 62 g Benzoylchlorid behandelt. Die Temperatur des Reaktionsgemischs wird für eine halbe Stunde auf 60°C und dann eine halbe Stunde bis zum Siedepunkt erhöht. Man lässt die Lösung abkühlen und kristallisiert das Produkt. Das Gemisch wird zu 2 l Wasser zugegeben, und ein Überschuss an konzentrierter Salzsäure wird zugesetzt. Die gebildete weisse Festsubstanz wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet, wobei man 4-Phenylphenylbenzoat vom F = 150 bis 152°C erhält.

Eine Lösung von 53 g 4-Phenylphenylbenzoat in 410 ml Eisessig von 90°C wird mit 133 ml rauchender Salpetersäure behandelt. Die Temperatur wird während der Zugabe bei 90°C gehalten. Das Gemisch wird auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen, und die Festsubstanz wird abfiltriert und mit Essigsäure gewaschen. Dann wird die Festsubstanz mit 750 ml siedender Essigsäure ver-

rührt. Das Gemisch wird auf 40°C abgekühlt, die Überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert, und die Festsubstanz wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4'-Nitro-4-phenylphenylbenzoat vom F = 215 bis 216,5°C.

Eine Suspension von 6 g 4'-Nitro-4-phenylphenylbenzoat in 30 ml Äthanol wird zum Sieden erhitzt, und eine Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser wird langsam zugegeben. Nach 15 Minuten wird das Gemisch abgekühlt, und das Kaliumsalz des 4-Hydroxy-4'-nitrobiphenyls wird erhalten. Dieses Salz wird in 100 ml heissem Wasser suspendiert, und das Gemisch wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Dann wird das Gemisch abgekühlt und die gelbe Festsubstanz, 4-Hydroxy-4'-nitrobiphenyl, wird abfiltriert; F = 204 bis 206°C.

Eine heisse Lösung von 3,9 g 4-Hydroxy-4'-nitrobiphenyl und 2 g Kaliumhydroxyd in 50 ml Wasser wird mit einem Überschuss an Dimethylsulfat in Anteilen behandelt. Die Lösung wird durch Zugabe von weiterem Kaliumhydroxyd alkalisch gehalten. Die gelbe Festsubstanz wird abfiltriert und sofort aus 50 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 4-Methoxy-4'-nitrobiphenyl vom F = 105 bis 107°C. Eine zweite Umkristallisation aus Äthanol erhöht den Schmelzpunkt auf 109 bis 109,5°C.

Ein Gemisch von 2,8 g 4-Methoxy-4'-nitrobiphenyl, 15 ml Essigsäure, 15 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 g 5 %iger Palladiumkohle als Katalysator wird durch Hydrieren bei 2,8 at (40 psi) bei Zimmertemperatur reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bei vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wird aus 50 ml Äthanol umkristallisiert, wobei man 4-(4'-Methoxyphenyl)-acetanilid vom F = 207 bis 208°C erhält.

Eine Lösung von 1 g 4-(4'-Methoxyphenyl)-acetanilid in 6 ml Eisessig und 6 ml Essigsäureanhydrid wird bei 50°C mit einer Lösung von 0,35 g rauchender Salpetersäure in 3 ml Eisessig während einer Zeitspanne von 15 bis 20 Minuten behandelt. Die Temperatur wird weitere 15 Minuten bei 50°C gehalten, und die Lösung wird in 150 ml Wasser gegossen. Durch Filtrieren und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 4-(4'-Methoxyphenyl)-o-nitroacetanilid vom F = 136 bis 137°C.

Ein Gemisch von 0,53 g 4-(4'-Methoxyphenyl)-o-nitroacetanilid, 10 ml Äthanol und 5 ml konzentrierter Salzsäure wird 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Es tritt Lösung ein, und das Produkt beginnt sich abzuscheiden. Es wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4-(4'-Methoxyphenyl)-o-nitroanilin vom F = 166 bis 168°C.

Beispiel 27Säureadditionssalze

Werden die hier beschriebenen Benzimidazole in Form der freien Basen isoliert, so lassen sie sich leicht durch Behandlung mit Säure in Säureadditionssalze überführen. Typische Salze, die in dieser Weise gebildet werden können, sind Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise die Hydrohalogenide, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Sulfate, Nitrate, Phosphate und dgl., Salze von aliphatischen Säuren, wie beispielsweise Acetate, Trimethylacetate und Propionate, Salze von Polycarbonsäuren, wie beispielsweise Citrate, Oxalate, Succinate und dgl., und Salze von anderen unlöslichen organischen Säuren, wie beispielsweise Pamoate, Embonate und Hydroxynaphthoate. Einige dieser Salze sind wasserlöslicher und einige weniger wasserlöslich als die freien Basen. Es ist daher ersichtlich, dass die Löslicheigenschaften eines besonderen Benzimidazols allgemein durch richtige Wahl eines Salzes eingestellt werden können. Werden die erfindungsgemäss erhältlichen Benzimidazole in Salzform als Anthelminthica verwendet, so ist es zweckmässig, dass die verwendete besondere Säure geniessbar und nicht toxisch ist.

Wird 2-(4'-Thiazolyl)-5(6)-phenylbenzimidazol in Äthanol gelöst und ein Überschuss an Äthanolischem Chlorwasserstoff und Äthyl-

Äther zugegeben, so liefern Abkühlen und Filtrieren des Gemischs
Kristalle des Hydrochlorid-Säureadditionssalzes des Benzimidazols.

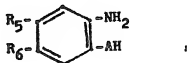
67

8346

bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



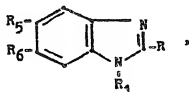
wobei R_1 und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und D einen Carboxy-, Carboalkoxy-, Carboxamido-, Cyano- oder Säurehalogenrest bedeutet, umsetzt, oder dass man eine Verbindung der Formel



in der A , R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel



in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, oder zur Herstellung von Verbindungen der Formel



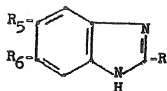
in der R , R_1 , R_5 und R_6 die vorher angegebene Bedeutung haben, ein Alkalisalz einer Verbindung der Formel

909823/1122

BAD ORIGINAL

68

8346



in der R, R₅ und R₆ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel

R₁halogen ,

in der R₁ die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls in üblicher Weise ein Säureadditionssalz bildet.

3. Arzneimittelwirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass er eine Verbindung gemäss Anspruch 1 ist.

- - - - -

- 67 -

909823/1122

BAD ORIGINAL